

(内部资料 免费交流)

醫學信息

YIXUE XINXI

2011 年第 6 期

(总第 472 期)

MEDICAL INFORMATION



上海市医学科学技术情报研究所

醫學信息

MEDICAL INFORMATION

1976年创刊 2011年第6期(总第472期) 2011年8月28日出版

主管

上海市卫生局

主办

上海市医学科学技术

情报研究所

编辑出版

《医学信息》编辑部

上海市建国西路602号

邮编: 200031

电话: 021-33262034

021-33262037

传真: 021-33262049

E-mail:

qbsyxxx@yahoo.cn

网址:

www.shdrc.org

刊名题字:

王道民

主编:

徐建光

常务副主编:

张勤

副主编:

丁汉升 王剑萍

编辑部主任:

林海

责任编辑:

杨晓娟

编辑:

吴家琳 胡苑之

上海市连续性内部资料

准印证(K)0663号

目次

科研管理

- 临床医学领域“十二五”科技发展规划概述..... 1
- 1 发展愿景与思路..... 1
- 2 战略重点任务..... 1
- 3 重大推进举措..... 6

专题: 基因治疗

- 重新燃起希望的基因治疗..... 7
- 1 基因治疗过去的兴衰..... 7
- 2 基因治疗的成功与希望..... 8
- 3 肿瘤的基因治疗..... 9
- 4 问题与展望..... 10
- 肿瘤基因治疗的研究进展与思考..... 11
- 1 肿瘤基因治疗临床研究进展..... 11
- 2 肿瘤基因治疗存在的问题..... 11
- 3 肿瘤测序计划、肿瘤基因组计划与信号通路突变理论
..... 12
- 4 肿瘤的多基因联合治疗..... 12
- 5 癌基因依赖现象..... 13
- 基因治疗中使用的载体..... 14
- 1 病毒载体..... 14
- 2 非病毒载体..... 16

医学新闻

德国科学家发表肠病疫情初步总结报告·····	18
基因编辑技术开启血友病治疗新篇章·····	18
Science两项研究解析睡眠的奥秘·····	19
生物标志物与疾病关联被夸大·····	20
美成功造出人工小肠 有望解决严重肠道疾病问题·····	20
拟人小鼠用于药物开发·····	21
新成像技术能高清显示冠状动脉详情·····	22

科教工作

市卫生局科教处参与协助局属单位共谋学科人才“十二五”规划·····	23
-----------------------------------	----

动态

上海市卫生局局属单位学科人才“十二五”规划暨科教工作研讨会召开·····	26
2011年云南省卫生厅科教管理干部上海培训班培训结束·····	27
“科研管理与转化医学学术研讨会”将于上海举行·····	27
上海市医学会科研管理专业委员会创办《转化医学与科研管理》杂志·····	28
上海市医学会科研管理专委会区县学组成立大会召开·····	28
“医学科研设计及论文撰写”系列培训班第一期成功举办·····	29

临床医学领域“十二五”科技发展规划概述

1 发展愿景与思路

1.1 发展愿景

经过5年的努力,攻克一批重大疾病防治关键技术,获取一批具有自主知识产权的重大成果,形成一批重大疾病的诊治技术规范,培养一批高素质、高水平、具有国际竞争力的科技创新队伍,建设一批科学、规范的研究示范基地,自主创新能力显著提高;推广一批先进适宜技术,提高社区卫生服务的能级,为城乡居民提供优质、合理、安全的医疗技术,提升上海在世界临床研究领域的国际地位。

1.2 发展战略思路

1.2.1 指导思想

以邓小平理论和“三个代表”重要思想为指导,全面落实科学发展观,实施科教兴市主战略,紧紧围绕上海卫生改革和发展大局,坚持“自主创新、重点跨越、支撑发展、引领未来”的科技发展方针,面向防病治病,持续增强科技自主创新能力,为人民群众提供优质、合理、安全的医疗技术,提高人民健康水平,为上海卫生事业改革与发展提供科技支撑,为提高上海的国际竞争力、建设健康上海、全面建设小康社会贡献力量。

1.2.2 总体思路

根据上海科技发展的总体目标,“十二五”期间,临床医学领域科技工作的总体思路:根据科教兴市战略,按照本市区域卫生规划发展目标,以“重在临床、强化预防、突出社区、加强与扶持并举”为原则,以“政策引导、突出重点、统筹兼顾、整体提升”为导向,积极促进临床医学研究模式转变,搭建多学科交叉的临床研究平台体系,推动高水平、原创性研究的开展;加速转化医学中心的建立,促进基础医学研究成果到临床实践应用的转化;以常见病和重大疾病为突破,开展多学科协作的关键技术攻关,形成临床诊疗规范,提高临床诊疗水平,增强临床医学的自主创新能力,完善管理体制和管理机制,优化经费投入方式,以培育一流的医学人才队伍为基础,推动临床医学领域科技工作上一个新台阶。

2 战略重点任务

2.1 总体任务体系

对照上海中长期科技规划纲要有关内容,结合“十一五”部署任务,以心脑血管疾病、创伤、肿瘤及代谢性疾病等影响人类健康的重大或常见疾病为突破,充分发挥转化医学作用,基于机理研究、器具研发成果,开展创新性诊疗关键技术探索性研究及规范化诊疗体系建立的研究。提出心脑血管疾病、恶性肿瘤、儿童哮喘、重大精神卫生疾病、器官移植和重大呼吸系统疾病防治等11个领域作为战略重点任务。

2.2 战略任务

(1) 心脑血管疾病的防治关键技术体系研究

实施目标与方法。结合上海临床医学发展需求,搭建多学科交叉的临床研究平台体系,推动高水平、原创性研究的开展:1)以无创影像技术,开展心脑血管病的亚临床早期监测及危险分层评估,提高心脑血管病的检出率与早期干预率;2)对心脑血管病的发病机理深入研究,寻找药物作用靶点和新的治疗方法;3)基于机理研究、器具研发成果,开展心脑血管病的创新性诊疗关键技术探索性研究;4)开展多学科协作的关键技术攻关,开展心脑血管病微创治疗技术的优化选择,促进规范化诊疗体系的建立。

推进实施的重点内容。为完成以上目标和任务,“十二五”期间需要重点推进以下关键技术和核心技术:1)对心脑血管病开展早期的亚临床检测,提高病前检出率与治疗率;2)以循证医学为基础,建立多中心、不同级别医疗机构的上海市心脑血管病临床研究平台和网络,开展冠状动脉粥样硬化病与脑血管病的前瞻性登记研究,分析心脑血管病的流行病学特征及病因学;3)继续应用分子生物学、分子影像学、仿真学等技术手段,探索心脑血管病及心衰的发病机理;发现和寻找心脑血管病药物治疗的靶点,促使病程转归的逆转;4)基于机理研究结果,以具有自主知识产权器具研发为目标,重点支持已完成临床前研究或已进入临床的介入器具研制,加快产学研合作,推动心脑血管病治疗微创化进程;5)以微创诊疗技术为核心、以综合治疗体系规范研究为重点,研究病因干预措施有效性与安全性评价研究,提高心脑血管病的救治成功率。

(2) 创伤预防网络建立和重大创伤救治关键技术研究

实施目标与方法。通过上海市创伤流行病学调查和创伤预防组织、网络和模式的建立,有效整合现有资源,形成全市创伤预防处置调度平台、统一的创伤预防资料数据库和标准化的创伤预防信息系统。建立创伤预防的组织领导、信息系统、培训基地、预防网络、项目研究五位一体创伤预防体系。开展创伤重大救治技术的攻关研究,降低创伤的发生率及创伤残死率,构建和谐、安全的上海。

推进实施的重点内容。为完成以上目标和任务,在“十二五”期间需要重点推进以下关键技术和核心技术:1)掌握上海市各类创伤的流行病学特点,建设分级创伤预防网络,规范网络标准,制定分级网络工作范围、建设标准;2)开发完善创伤预防信息的收集、储存、管理、

信息网络, 开发监测评价系统; 3) 在公众(特别是创伤高发人群)中开展普及创伤预防基本技能和知识培训, 逐步实现创伤预防社会化; 4) 常见重大创伤(大面积软组织创伤, 脊柱、四肢骨、神经等组织创伤、颅颌面创伤等)的I期救治方法的研究与规范化; 5) 体表器官与组织修复再造技术研究。

(3) 糖尿病等内分泌代谢性疾病的综合防治研究

实施目标与方法。建立疾病分子分型、疾病活动程度特异性的生物标志物系统和在疾病造成不可逆的组织损伤前的预警指标, 建立特异性的药物疗效评价系统; 建立特异性针对重要脏器受累的新的有效治疗方案; 发展新型治疗策略和靶向治疗手段。

推进实施的重点内容。为完成以上目标和任务, 以糖尿病创新技术和适宜技术相结合提高糖尿病综合防治效能, 在“十二五”期间需要重点推进以下关键技术和核心技术: 1) 研发及建立个体化诊治技术(创新技术): 包括以糖尿病易感基因研究为指导的预测糖尿病高危人群技术; 以病理生理功能诊断为指导的糖尿病个体化治疗技术; 以药物基因组学研究为指导的疗效预测技术; 以动态血糖监测为指导的胰岛素泵血糖强化控制技术; 研发糖尿病早期诊断、可靠预测的生物学标记物以及新的药物靶点。2) 推广群体化防治技术(适宜技术): 在全市范围推广医院-社区一体化糖尿病管理模式, 在三级医院建立糖尿病基层医务人员专病技能实训基地; 推广适用于糖尿病及其慢性并发症的防治技术, 在社区开展糖尿病慢性并发症筛查, 掌握糖尿病及其慢性并发症的发病状态; 建立糖尿病防、治、研信息管理平台, 并在此基础上开展糖调节异常及糖尿病人群慢性并发症的模型预测; 探讨新的糖尿病教育的方法学, 建立教育基地; 在基层加强推广“糖尿病指南”。

(4) 乳腺癌、胃肠肿瘤和前列腺癌等常见恶性肿瘤防治研究

实施目标与方法。应该利用现代基因技术, 对乳腺癌、前列腺癌和胃肠肿瘤等重要恶性肿瘤开展病因学研究和早期诊断技术开发, 寻找新的治疗靶点; 开展基于社区监控的流行病学研究, 对恶性肿瘤实施危险分层和监控, 提高疾病的早期诊断和病因学干预率; 以微创外科手术为突破, 以规范外科手术和综合治疗方案为目标, 开展基于循证医学的多中心、前瞻性研究, 形成规范化的恶性肿瘤治疗方案并加以推广应用。

推进实施的重点内容。为完成以上目标和任务, “十二五”期间需要重点推进以下关键技术和核心技术: 1) 基于社区人群的乳腺癌风险评估及干预; 2) 基于医院的乳腺癌个体化诊疗; 3) 国产机器人腹腔镜手术系统研发和经人体自然腔道的腹腔镜手术(NOTES)的开展及其在前列腺癌外科治疗中的应用; 4) 前列腺癌的流行病学与发病机理研究; 5) 从功能性基因组和支配前列腺癌的基因组中筛选潜在治疗靶点, 研制治疗前列腺癌的多靶点靶向药物及研究靶向药物联用治疗模式; 6) 构建新的胃癌与结直肠癌检测体系: 发现新的胃癌、结直肠癌早期诊断及预后评价的分子标记物, 构建蛋白及核酸水平上多种高特异性的分子诊断标记物组合; 7)

开发具有自主知识产权的多指标联检肿瘤诊断芯片、单指标普查芯片、量子点多指标免疫组化试剂,实现临床转化应用。

(5) 儿童哮喘防治研究

实施目标与方法。应该利用现代基因技术,对哮喘高危儿童进行早发现、早干预;制定儿童哮喘双向转诊标准,使社区医院和三级医院之间形成良好互动;利用现代信息技术提升哮喘病情监测、用药指导和哮喘发作危险因素的预警;深入社区开展哮喘科普教育,将哮喘预防关口前移至社区;借助官方妇幼信息资源优势,进社区对新生儿及儿童进行筛选,施行全方位全程哮喘管理。

推进实施的重点内容。为完成以上目标和任务,“十二五”期间需要重点推进以下关键技术和核心技术:1)中国汉族儿童哮喘基因预测模型的建立;2)高通量的哮喘高危儿童筛查方法;3)哮喘双向转诊标准的建立;4)信息平台的建立和应用,实时互动远程遥控管理;5)社区哮喘科普教育基地及网站的建立和管理。

(6) 精神分裂症及多动症(ADHD)等重大精神卫生疾病防治研究

实施目标与方法。应用功能影像学、生物信息学、基因组学、功能基因组学及蛋白质组学等手段,建立精神分裂症和ADHD的早期识别诊断技术,形成精神分裂症与ADHD早期的药物、心理和非药物综合干预模式,进行卫生经济学评价,并在全国推广应用。

推进实施的重点内容。为完成以上目标和任务,“十二五”期间需要重点推进以下关键技术和核心技术:1)识别早期认知缺陷症状的成套认知测评工具;2)个案管理预防复发技术;3)ADHD的药物基因组学相关技术在疗效评价中的应用;4)ADHD的功能MRI技术在疗效评价中的作用研究。

(7) 子宫内膜异位症的防治研究

实施目标。成功在体内外证实骨髓间充质干细胞向子宫内膜细胞(间质细胞及腺上皮细胞)方向分化;构建基于干细胞的子宫内膜异位症(及子宫腺肌病)动物模型;找到影响分化的关键因子或环境,作为临床诊断及评判疾病治疗效果或严重程度的标志;在上述基础上,阻断这些因子或环境可抑制分化过程,从而达到治疗子宫内膜异位症的效果。

推进实施的重点内容。为完成以上目标和任务,“十二五”期间需要重点推进以下关键技术和核心技术:1)子宫内膜异位症干细胞起源假说的系统阐明;2)基于干细胞的子宫内膜异位症(包括子宫腺肌病)动物模型的构建;3)可用于子宫内膜异位症诊断的干细胞差异分子的寻找;4)干细胞在子宫内膜异位症治疗中的应用研究,探索已有生长因子及药物对干细胞分化的影响,研究新型药物治疗策略。

(8) 神经系统疾病诊治关键技术体系研究

实施目标。整合了多学科领域的数字化高新科技,开展中枢和重要周围神经功能的保护、

修复和重建技术的创新性研究,推动上海市神经系统疾病临床医疗水平的整体进步,培养一批具有国际影响的多学科交叉中青年学术人才,推动上海建成国际神经医学中心。

推进实施的重点内容。为完成以上目标和任务,“十二五”期间需要重点推进以下关键技术和核心技术:1)运动、语言、视觉与认知等高级神经活动的脑功能成像术;2)利用三维成像的数值模型,结合虚拟现实与现实环境下实施个体化手术方案的计划与预演;3)脑组织变形与脑血管结构的计算机建模;4)术中实时脑结构、功能与代谢成像;5)围手术期神经电生理活动的多模式数字一体化监测;6)高场强MRI环境下的神经电生理监测技术研究;7)手内部肌功能重建的基础研究以及手与脑功能联系与脑功能重塑机制的研究;8)数字化神经外科的技术规范与标准化研究;9)数字神经外科相关软硬件技术的自主研发与产业化推广。

(9) 重要器官移植的关键技术和提高器官移植受者长期存活率的临床策略研究

实施目标。围绕活体器官移植关键技术和提高器官移植受者长期存活率的临床策略研究,有针对性地开展机理和对策研究,提高我国器官移植的整体水平。

推进实施的重点内容。为完成以上目标和任务,“十二五”期间需要重点推进以下关键技术和核心技术:1)提高器官移植受者长期存活率的临床策略研究,包括建立完善的标准化数字化的器官移植患者随访体系;2)高效、价格适宜的多器官保存液的研究;3)活体器官移植关键技术,如活体部分肝移植;4)建立完善免疫低反应状态的评估体系;5)个体化免疫抑制方案的研究;6)回顾既往病例资料寻找原发病复发及慢性移植物无功能的常见危险因素,建立高效经济的早期诊断体系;评估现有应对措施对原发病复发和慢性移植物失功结局的影响,确立合理有效的早期治疗规范。

(10) 慢性阻塞性肺气肿、急性肺损伤等重大呼吸系统疾病防治关键技术研究

实施目标。有效整合现有资源,联合基础较好的医院建立上海市慢性阻塞性肺病(COPD)、急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)多中心研究协作网络,对COPD和ALI/ARDS的临床流行病学、发病机制、诊断及防治策略进行协作研究,降低COPD和ALI/ARDS病死率20%,同时减少医疗费用20%以上。

推进实施的重点内容。为完成以上目标和任务,“十二五”期间需要重点推进以下关键技术和核心技术:1)建立上海市ALI/ARDS协作网;2)建立ALI/ARDS研究生物信息库,开展上海市COPD流行病学、卫生经济学研究;3)采用现代化的研究方法,寻找新的ALI/ARDS早期预警指标;4)呼吸机相关肺损伤的发生机制及保护性肺通气研究;5)肺损伤时相关感染病原体和COPD急性发作的早期诊断技术;6)应用无线传感技术建立电子监护病房(eICU),开发基于手机的国产无线传感肺功能仪,提高基层医院肺功能仪的使用普及率;7)COPD现代化规范治疗和管理以及ALI/ARDS综合治疗等提高救治成功率。

(11) 阿尔茨海默病(AD)的早期诊断与防治研究

实施目标。深入阐明与中国人群相关的基因及突变特征,建立AD早期诊断的综合指标,研究导致AD患病的危险因素,找寻一些保护措施,进行早期干预,在临床观察中加以验证,将为临床AD的有效防治提供理论及实验依据。

推进实施的重点内容。为完成以上目标和任务,“十二五”期间需要重点推进以下关键技术和核心技术:1)建立AD的临床标本库及信息资料库,检测AD新的相关基因及新的基因突变类型;2)建立包括神经生化、神经影像学及神经心理测试等手段、适合中国人群AD早期诊断的综合评判指标;3)探索包括合成类小分子药物、中草药等的AD有效治疗药物,明确其作用机制;4)通过流行病学调查及对相关因素的有效干预,尝试探索、明确AD相关的高危因素。

3 重大推进举措

3.1 重视临床研究平台建设,提高临床研究水平

发达国家在加强临床研究的转变过程中,将临床研究平台建设作为重要的基础性工作,经多年支持磨合,已经形成较完善的临床研究技术支撑平台和成果转化体系。例如,美国的一些著名的医学中心和研究所已经建立了较完善的临床研究技术平台。在十二五期间,上海市临床医学领域应该重视以多学科交叉融合、整合资源、合作共享为特点的临床研究平台建设。鼓励和支持多中心联合的临床研究,加强对临床研究项目的管理、服务和技术支撑,以保证投资效益。

3.2 重视人才培养,充实临床医学发展的后备军

结合临床研究项目的需求和问题,加强对中青年优秀医学学者的人才培养,对临床研究人员进行有针对性的临床研究方法学培训,使其在研究设计和实施的过程中,逐步掌握临床研究通用的理论、方法和技术,从而提高临床研究人才的创新能力和实践能力,形成高素质人才团队储备。

3.3 推进转化医学中心建立,加快成果转化

扎实适度的推进转化医学研究组织,建立在临床研究人员与基础医学研究人员之间信息沟通和学术交流的机制和平台,强调将基础研究成果尽快转化为可以产生临床效益的技术和产品。

* 本文节选自《上海“十二五”科技发展规划临床医学领域发展规划分报告》

(市卫生局科教处供稿 编辑:杨晓娟)

重新燃起希望的基因治疗

苏长青 第二军医大学东方肝胆外科医院肿瘤基因治疗研究室

基因治疗是指将具有正常功能的基因或有治疗作用的基因通过一定方式导入靶细胞,以纠正基因缺陷或者发挥治疗作用,从而达到治疗疾病目的的生物医学新技术。

1 基因治疗过去的兴衰

1990年,美国FDA正式批准了第一个基因治疗临床试验,美国国立卫生研究院(NIH)进行了世界上首次人体基因治疗的临床试验。一名年仅4岁患有先天性腺苷脱氨酶缺乏症(ADA)的小女孩,经过基因治疗技术导入正常的腺苷脱氨酶基因,患儿的免疫能力得以提高,获得了明显的治疗效果。此后,世界各国都掀起了基因治疗的研究热潮。

然而,基因治疗的诞生与发展从来就不是一帆风顺的。1999年,美国一位患有先天性鸟氨酸转甲酰酶缺陷症的18岁少年,在宾夕法尼亚大学人体基因研究所施行基因治疗4天后死去,致使基因疗法遭受重创,人们对基因治疗的热情骤然间降至冰点。但随后的调查结论证明,问题不在基因治疗本身。死者在治疗前正在发热,其用药量也明显超过FDA批准的标准且未上报。尸检和实验室检查结果表明,门静脉大剂量注射重组腺病毒激发了该例患者机体致命的免疫反应,导致多器官衰竭而死亡。在随后的2002年底到2003年,法国巴黎Necker儿童医院报道,重症联合免疫缺陷综合征(SCID)接受基因治疗的患者中,有2例出现了类白血病样症状。这2例患儿发生类白血病的原因可能与采用的鼠白血病病毒(MLV)载体的整合位点有关,MLV插入造血干细胞染色体细胞生长启动基因LMO2的启动子附近,从而导致某些细胞的失控性生长。从此,人们对基因治疗的期望跌到了低谷,基因治疗临床试验受到了更严格的监管,安全示范标准比其他治疗方法设置的都要高。

在这种大背景下,生物技术和制药行业逐渐丧失了对基因治疗的兴趣,在一定程度上也减缓了临床的进展。其实,更深入地考虑基因治疗的得失,任何新的治疗方法都不可能没有风险。新技术、新药物在给患者带来利益的同时,也会带来包括危及生命的风险。因此,在不断完善基因治疗临床试验法则、加大监管力度的同时,人们并没有放弃基因治疗试验,通过采取一系列技术对基因转移载体进行改造,使载体的安全性大大提高。逆转录病毒载体已在临床试验中应用了3000多例患者,总体上是安全的。相对于数千例正在接受基因治疗的患者来说,发生不良反应的可能性是很低的,甚至低于许多目前正在进行临床试验的药物。法国11例SCID患儿接受基因治疗后,有9例患儿生存下来,并能离开无菌病房回到家中正常生活。如果没有做基因治疗,很难想象他们会是什么结果。由此看来,基因疗法给无法治愈的疾病带来的希望,利远远大于弊。人们若期望一种新的治疗手段是完全安全的,那么未来将没有任何新的医疗手

段。

2 基因治疗的成功与希望

时至2009年,基因疗法在经过多年沉寂之后,最近频频传来好消息,一系列基因疗法试验的成功表明,该领域已逐步摆脱过去失败的阴影,重新燃起新的希望。

2.1 先天性黑蒙症(LCA)的基因治疗

LCA是一种罕见眼遗传疾病,针对这种疾病目前尚无有效疗法。美国和英国的研究人员对黑蒙症失明的志愿者施行了基因疗法,将功能正常的RPE65基因通过腺相关病毒(AAV)注入患者的眼部细胞。在第一批临床试验中,12例部分失明患者的感光能力都有改善。其中4例儿童重获视力,能进行体育运动,不再需要学习辅助器材。治疗一年后,患者眼部和体内没有出现任何免疫反应。另一个研究小组用类似的方法使先天红绿色盲的松树猴恢复了全色视觉,目前两只松鼠猴已经保持这种能力超过2年,并且没有出现明显的副作用。

2.2 X连锁肾上腺脑白质营养不良(ALD)的基因治疗

ALD是一种大脑疾病,一个法国研究小组对2例7岁男童患者施行基因治疗。2年后,ALD典型的渐进性脑损伤停止,神经学症状得到了改善,甚至健康的ALD蛋白仍然可以在这两例患者的血细胞中被检测到。这是第一次用慢病毒做载体的临床试验,该病毒导致癌症的可能性比过去用的载体小。这种以慢病毒为载体改造基因纠正干细胞的治疗方式尽管取得了小范围的成功,却仍需要在更大群组的患者中进行研究,未来慢病毒载体可能会成为基因疗法的主要工具。

2.3 帕金森氏症的基因治疗

2009年10月,Science Translational Medicine杂志报道,法国巴黎Henri Mondor医院的科研人员在实验室中利用基因疗法给罹患帕金森氏症的短尾猴植入3个基因,促使其大脑中特定细胞分泌化学物质多巴胺。接受基因治疗后,病猴的运动能力得到极大改善,治疗效果维持了44个月,且未出现常见疗法所引起的副作用。初步结果显示,这种基因疗法在动物身上是安全的。帕金森氏症基因治疗的I期临床试验已经开始,在患者接受AAV病毒携带人芳香族左旋氨基酸脱羧酶的基因(AADC)的基因疗法后,其运动能力得到改善,效果非常令人鼓舞。不过,由于目前还有一些技术问题需要解决,这种基因疗法离临床应用仍有一段距离。2010年,Lancet发表了一份有关基因治疗帕金森氏病的临床报道,是由美国Cornell大学的一个实验小组完成的。研究者主要探索了编码谷氨酸脱羧酶(GAD)基因导入12例帕金森氏病患者大脑中的安全性。结果表明,所有帕金森氏病患者的运动功能均明显改善。这一报道使人们对未来帕金森氏病的基因治疗充满了希望。

2.4 其他成功的范例

有关基因治疗的研究,在2009年还有一系列重要成果。例如:Journal of Clinical Investigation发表了美国波士顿大学医学院的研究人员用基因疗法治疗 α -1抗胰蛋白酶缺乏症引起的肺气肿的论文,以及报道肌肉萎缩症基因疗法动物实验获得成功;Cell报道抑制IB激酶

ϵ (IKK ϵ) 基因表达可治疗肥胖; Nature Medicine 报道了人类首个 HIV 感染患者的基因治疗临床试验结果, 对 74 例 HIV 成人感染者实施了随机、双盲、安慰剂对照的基因转换 II 期临床试验, 接受携带 OZ1 分子的血液干细胞有效抑制了 HIV 病毒的复制, 并且未发现与 OZ1 相关的毒副作用。这一系列成功的案例将大大促进基因治疗的发展。毫无疑问, 受此鼓舞, 包括肿瘤在内的更多的疑难病患者将成为基因疗法的受益者, 预示基因治疗前景呈现新的光明。

3 肿瘤的基因治疗

在热衷于基因治疗的同时, 人们最大的期望并不是只想治疗好几个单基因缺陷症的患者, 而真正的目的是要攻克人类健康的头号“杀手”——肿瘤。相对于单基因缺陷症来说, 肿瘤的发生是一个极为复杂的过程, 有许多基因的突变会导致肿瘤的发生。因此, 肿瘤基因疗法受到的最大挑战首先是有效基因的筛选, 其次是载体安全性的控制。

3.1 抗肿瘤有效基因的筛选

对肿瘤遗传性改变的深入研究, 为肿瘤的基因治疗提供了更多可供利用的目的基因。根据治疗策略的不同, 目的基因可选择原癌基因或肿瘤自分泌生长因子及其受体基因的反义核酸、抑癌基因、免疫调节因子基因、抗血管生成因子基因、肿瘤细胞自杀基因、抗肿瘤抗体基因等。

3.2 基因转移载体的安全性改造

以基因治疗常用的病毒载体为例, 早期常用复制缺陷型腺病毒, 虽然安全性得到保障, 但其治疗效果有限。近年研制出来的条件增殖型腺病毒能裂解和杀伤肿瘤细胞, 故又称溶瘤腺病毒。目前大多数溶瘤腺病毒存在肿瘤特异性不强、杀伤效率不足、缺乏感染靶向性、安全性不高等缺点。对此, 我们开发出三重精确调控的肿瘤特异性增殖腺病毒治疗系统 SG600-p53。SG600-p53 可使 p53 抗癌基因拷贝数随病毒增殖而增加, 从而在肿瘤细胞中获得高转染率及高效表达的抗癌基因, 对多种肿瘤产生明显的抗肿瘤效应, 具有广谱、安全及高效等多重优势特点。

3.3 导入基因的可控性

对导入的目的基因进行有效调控, 使其表达的时间和水平精确在一定时序或浓度范围内, 不仅能提高基因治疗的疗效, 而且能避免毒性反应。研究人员开发出了多种新型的人工诱导表达系统, 比较成熟的诱导表达系统主要有 4 种: 四环素诱导调控系统、蜕皮激素诱导调控系统、纳巴霉素诱导调控系统和 RU486 诱导调控系统。RU486 诱导调控系统是目前功能最为完善的调控系统, 它可根据 RU486 的给予剂量和时间, 对目的基因的表达水平及其表达时程进行控制。此系统调控外源基因表达所需的 RU486 浓度很低, 不会对细胞生理机能造成不良影响。

此外, 比较常用的安全开关系统还有 HSV-TK 系统, 由于该系统对靶细胞调控的精确性和有效性, 已在很多国家 (包括中国) 被批准在临床试验中应用。

3.4 以细胞为载体的基因治疗

利用细胞为载体, 有效传输治疗基因, 也是肿瘤基因治疗值得研究的方面。对肿瘤细胞具有杀伤能力的细胞成为细胞载体的首选。细胞因子诱导的杀伤细胞 (CIK), 或 CIK 结合树突状细胞疫苗, 在临床上取得了令人满意的效果。CIK 细胞对肿瘤细胞的识别能力很强, 能“瞄准”

肿瘤细胞进行杀伤,且不伤及“无辜”。CIK细胞能分泌多种细胞因子,提高免疫效应细胞的细胞毒作用,还可以增加效应细胞的免疫作用。CIK细胞可以抵抗Fas*介导的凋亡,对表达有FasL的恶性肿瘤细胞仍有杀伤作用,对部分肿瘤的免疫逃逸有一定的治疗前景。因此,CIK是肿瘤基因治疗的理想细胞载体,以CIK携带抗肿瘤基因,可产生双重效应,进一步提高CIK细胞杀伤肿瘤细胞的疗效>(*Fas又称APO-I,现命名为CD95分子,是一种能够传递死亡信号的细胞表面分子,其天然配体为FasL。编者注)

4 问题与展望

基因治疗取得的新成就,为我们征服肿瘤带来了新的希望。相关的临床试验占到了基因治疗总数的60%以上,但能真正上市应用于临床的产品很少,主要原因是基因治疗的临床疗效还不够理想,这其中还有很多机制需要研究清楚。长期安全性的问题也限制了基因治疗临床应用的发展。虽然基因治疗还存在诸多问题,但它的理论基础和发展前景是显而易见的。传统的肿瘤治疗模式难以从根本上解决肿瘤细胞的遗传性改变和根源,而作为一种全新的治疗方法,基因治疗绝对是追根溯源,在基因水平上彻底纠正细胞的遗传缺陷。随着对癌变机制、癌细胞信号转导、癌细胞遗传特征研究的深入,大批新基因、新靶标的发现以及基因操作新技术的发展,预期在未来的10~20年内,基因治疗一定会有重大突破,成为肿瘤综合治疗中一种必不可少的手段。

* 本文选编自临床肿瘤学杂志,2010,15(7):《肿瘤的基因治疗:重新燃起的希望》

(本文编辑:杨晓娟)

肿瘤基因治疗的研究进展与思考

王启钊 吕颖慧 费凌娜 许瑞安 华侨大学分子药理学研究所

恶性肿瘤传统疗法如放疗、化疗、手术治疗的局限性促使人们寻找新的抗肿瘤方法。随着对肿瘤发生发展分子机制认识的深入,人们已意识到肿瘤是一种基因病,纠正发生缺陷的基因可为肿瘤的治疗提供新的希望。

1 肿瘤基因治疗临床研究进展

基因治疗药物经历了从裸露 DNA、非病毒载体基因药物到病毒类基因药物的发展过程。到 2009 年 5 月, J Gene Med 杂志提供的基因临床治疗项目已经达到 1 537 项,其中肿瘤基因治疗 993 项,约占 2/3。1998 年开始,每年都有超过 50 项的肿瘤临床治疗研究获得批准。肿瘤基因治疗的临床研究绝大多数在欧美等发达国家展开,其中以美国(654 项)和英国(121 项)研究最多,中国也有 11 项。基因治疗涉及的肿瘤包括黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、卵巢癌、鼻咽癌、胶质瘤、非小细胞肺癌、头颈癌、膀胱癌、皮肤癌、结肠癌、直肠癌、胃肠道癌、淋巴癌、宫颈癌、肝癌、肾细胞癌、白血病等绝大多数常见癌症。

1995 年之前,人们对非病毒载体基因药物抱有极大的热情和期待,但是其转染效率低、缺乏靶向性等诸多缺点,一次又一次地让人们失望。因而研究热潮转向病毒类基因药物,主要包括重组腺相关病毒(rAAV)、重组腺病毒(rAd)、重组逆转录病毒、重组慢病毒、重组单纯疱疹病毒、重组痘病毒、重组痘苗病毒基因药物等。在肿瘤基因治疗中,以腺病毒应用最多(279 项)。在我国批准上市的世界首个基因药物“今又生”也是以腺病毒为载体。

总体上,肿瘤基因药物中采用的治疗基因以肿瘤抗原基因、细胞因子/受体基因、抑癌基因、细胞周期相关基因、自杀基因以及癌基因的抑制因子如反义核苷酸、siRNA 等为主;药物剂型以注射剂居多;给药途径以局部注射为主,静脉注射较少;临床实验主要集中在 I/II 期。

2 肿瘤基因治疗存在的问题

虽然采用不同载体、不同基因的临床治疗报道甚多,但到目前为止,还只有一种基因药物“今又生”真正在临床上使用,且其治疗效果还有待进一步商榷。基因治疗的临床疗效为什么并没有在动物试验中表现得那么明显呢?本文认为,只针对单一的异常基因展开治疗是其中主要原因之一。

肿瘤的形成是多因素、多步骤和多基因参与的复杂过程,比较流行的癌症发生理论认为,10 个或 10 个以上基因的改变才能导致肿瘤表现出临床症状。单一的基因治疗忽略了肿瘤状态变化过程中众多相对独立突变之间的相互关系,对肿瘤的发生缺乏系统认识。如肺癌是由正常

上皮细胞癌变而来,在癌化过程中,上皮细胞发生了一系列形态学和分子变化,不但是一个多基因的过程,也是一个多步骤的过程,基因组的改变可以发生在染色体水平,也可以在核苷酸水平,还可以通过DNA的甲基化以及转录后水平调控来实现,而且随着肺癌的进展,基因突变的数目和种类会发生变化。但是,目前对于肺癌中这些异常基因之间的相互联系却知之甚少。单一的基因治疗往往只成功抑制了信号通路中的一条分支,其他分支的代偿性增加使治疗的效果不明显,甚至无效。

3 肿瘤测序计划、肿瘤基因组计划与信号通路突变理论

人类基因组研究提供了大量高质量的人类基因组序列、相关分子标记、基因表达和基因功能等数据,基于此开展的肿瘤测序计划和肿瘤基因组计划旨在系统地、高质量地、大规模地收集人类肿瘤样本,找出肿瘤中发生变异的基因图谱。

肿瘤测序计划把肺腺癌作为首要研究对象,在对188例患者的肿瘤基因变化图谱分析后发现,1023个非同义突变中大部分集中在几条信号通路上,如MAPK、Wnt、PI3K/AKT、mTOR信号通路等;胰腺癌的突变研究同样证实,发生突变的信号通路同样具有选择性。

主要信号通路的整体突变也许能为肿瘤的异质性、患者对特定药物的化疗、放疗敏感性不同提供合理的解释。肿瘤治疗研发的最大希望可能是发现以发生变异的信号通路和过程作为靶的药物,而不是针对它们其中个别基因的药物。

因此,进一步研究肿瘤发生、发展、转移的机制,探索肿瘤中各个基因突变之间的内在联系,明确各主要信号通路在肿瘤发生发展中的作用,才能向肿瘤细胞内导入多种基因,最大限度的利用各个基因的优点,通过基因间的相互协同作用,以求优势互补提高治疗效果。

4 肿瘤的多基因联合治疗

4.1 肿瘤多基因联合治疗的策略

自从1986年Seno等成功在大肠杆菌上联合表达IFN- γ /IL-2后,已有越来越多的基因联合治疗肿瘤的实验报道出现。

肿瘤基因治疗的策略主要包括:(1)替代缺陷的抑癌基因;(2)灭活癌基因和多药耐药基因;(3)引入自杀基因;(4)免疫基因治疗;(5)抗血管形成基因治疗;(6)病毒治疗等。多基因联合治疗可以是同一策略的两种不同目的基因之间的联合,也可以是不同策略基因之间的联合。当然,基因治疗也可与其他治疗手段如放疗和化疗联合应用。两种不同策略的联合是为了更大限度的发挥各自的优点,如自杀基因联合免疫基因治疗会刺激宿主产生抗肿瘤免疫,可能产生排斥肿瘤和控制肿瘤转移的作用。免疫基因的联合应用,不但可增强机体抗肿瘤免疫应答反应,更主要的是可以增强旁观者效应。

4.2 多基因联合治疗时的基因选择

多基因联合治疗的实验研究已有不少报道,而在临床上的应用研究还没有大规模的展开。多基因治疗要求对各个基因的疗效、作用机理非常明确。因此,如何选择两个甚至多个具有协

同作用的治疗基因是接下来研究的重点方向之一。

最近有研究表明,某些癌基因之间、抑癌基因之间、癌基因与抑癌基因之间的突变可能同时存在拮抗和协同两种关系。如著名的 EGFR 和 K-ras 突变,在肺腺癌中各自的突变频率都非常高,但是却无一例患者同时具有 2 个突变。临床研究业已表明,具 K-ras 突变的肺癌患者并不能从 EGFR 抑制剂如 erlotinib、gefitinib 的治疗中获益。抑癌基因之间也同样存在协同突变和拮抗突变现象。

肿瘤基因突变的复杂性、成瘾性,要求我们在开展临床治疗时对肿瘤的突变非常清楚,才能有针对性的展开多基因治疗。因此,在选择多基因联合治疗时,采用 2 个具有拮抗突变的基因恐怕不会收到令人满意的效果,应该采用具有协同突变的两个甚至多个基因方较为可行。

5 癌基因依赖现象

肿瘤相关基因突变之间的拮抗现象是否意味着某一重要基因突变就能导致肿瘤的发生呢?这与目前较为流行的多基因突变理论似乎有所冲突。这一问题也许可以用“癌基因依赖(Oncogene Addiction)”理论来解释。这一理论认为,虽然肿瘤细胞的出现涉及到很多、很复杂的遗传和表型的异常,但有些异常的出现明显依赖于某个肿瘤细胞增殖、存活相关的癌基因及其信号通路,如这一特定癌基因失活,这些相关的异常就会发生异于正常癌细胞的改变。虽然有关癌基因成瘾理论的研究还处于初级阶段,但是目前已逐步在细胞、动物甚至临床水平确立了一些具有癌基因成瘾特性的癌基因,如著名的 RAS、MYC、HER2、EGFR、VEGF 等。另外,主要抑癌基因的失活也能起到依赖性癌基因突变激活所导致的相同现象,如 P53、LKB1、FHIT、PTEN 等。

随着研究的深入,有学者提出了“oncomiR addiction”的概念,如著名的 miR-17-92 家族”。研究表明,miR-17-92 不但可以激活原癌基因的表达,还可抑制抑癌基因的表达,也就是说一个 miRNA 可以同时调控多个肿瘤发生的成瘾癌基因以及其他相关基因。因此,本文认为对 miRNA 在肿瘤发生中的作用机理研究的深入,也许能为肿瘤的治疗提供新的靶点和治疗途径。

针对癌基因成瘾这一现象,当采用 RNA 干扰、反义核苷酸等手段开展针对主要癌基因的治疗时,要采用其他手段辅助治疗。因为癌基因成瘾现象的发生和维持都需要其他基因的参与,如果只针对单一的成瘾癌基因展开治疗,癌基因成瘾可能出现“共成瘾”、“成瘾逆转”、甚至“成瘾转移”现象。深入了解沉默癌基因沉默之后肿瘤状态的变化将有助于开展多基因、多手段联合治疗。

综上所述,肿瘤基因治疗的根本出路在于对肿瘤发生机理的深入、系统了解,特别是众多肿瘤发生相关基因之间的相互关系。在此基础上,有针对性的展开多基因联合治疗将是肿瘤基因治疗的一个重要发展方向。

* 本文节选自中国肿瘤临床,2010,39(15):《肿瘤基因治疗的研究进展与思考》

(本文编辑:杨晓娟)

基因治疗中使用的载体

杨晓娟 上海市医学科学技术情报研究所

在基因治疗中,外源基因的导入是通过载体来实现的。目前,基因治疗载体主要分为病毒类和非病毒类。病毒载体是目前基因治疗中使用的主要载体,它转染效率高,靶向性强,但存在包装能力小,易引起免疫反应不足的问题。非病毒载体毒性低,具有低免疫原性,但转染效率低。

1 病毒载体

1.1 逆转录病毒 (retrovirus, RV) 载体^[1-3]

逆转录病毒为 RNA 病毒,该载体是将结构基因去掉换成外源基因,在体外的包装细胞内组装成重组逆转录病毒,在感染细胞后,整合至细胞染色体上,从而实现其携带外源目的基因的作用。

1990年世界上首例临床基因治疗采用的就是 RV 载体。到目前为止, RV 载体是基因治疗临床试验中使用最多的载体,较常用的是基于 moloney 鼠白血病病毒 (MMLV) 改造而来的各种 RV 载体。

RV 载体具有基因表达持久而稳定、转染效率较高等优点。但逆转录病毒只能转染处于分裂增殖期的细胞,载体容量小于 8Kb,并且它与受染细胞的整合具有随机性,可引起基因突变及有产生可复制的野生型病毒的危险,故需要进一步的改造完善。

由于大部分 RV 载体很难达到体内有效基因治疗所需的感染率,因此更适用于体外转染,并且随着其它新型病毒载体的出现,临床上对 RV 载体转移基因的研究趋势已有所降低。

1.2 腺病毒 (adenovirus, AV) 载体^[1-3]

腺病毒为双链 DNA 病毒,它能感染各时相的细胞。AV 载体自 1993 年首次被应用于临床试验以来,迄今为止大约有 40% 的基因治疗临床试验方案采用 AV 载体,仅次于 RV 载体。

至今 AV 载体已经发展到了第 4 代,第 2、3 代 AV 载体去除了 E1、E2 和 FA 编码序列,与第 1 代相比,有更低的免疫原性和更大的载体容量。第 4 代“无内脏” AV 载体仅含有 ITRs(反向末端重复序列)和包装信号,载体容量达 37Kb,进一步降低了免疫原性,被称为“高容量”载体。

AV 载体的优点有:能感染分裂和非分裂细胞,宿主范围广,基因转移效率高;属人源非致命性病毒,相对比较安全;外源基因不整合到宿主染色体中,表达独立,潜在致癌危险小;可原位感染,特别是肺,可经口服、喷雾、气管内滴注等途径进行治疗;表达水平较高,滴度高,易于制备纯化等。

但是,正是由于AV载体宿主范围广,使其缺乏靶向性;又AV载体不能整合到宿主细胞染色体上,易随着细胞分裂或死亡而消失,不能长期发挥治疗作用。这些缺点,制约了它的临床应用。

为了提高靶向性,研究者们针对肿瘤治疗构建出一种新型AV载体:条件复制型腺病毒(CRAd)。主要有两种类型:(1)肿瘤增殖腺病毒ONXY-15,可在p53突变的肿瘤细胞内复制;(2)Ad52 Δ 24,可在Rb基因突变的肿瘤细胞内复制。CRAd只靶向性地在肿瘤细胞内复制,而在正常细胞中不复制,并且具有溶瘤效应、旁观者效应及明显提高治疗基因表达效率等优势,作为载体的同时,还有肿瘤治疗作用。

1.3 腺病毒相关病毒(adeno-associated virus, AAV)载体^[2, 3]

AAV为天然复制缺陷型病毒,其复制依赖腺病毒或疱疹病毒。以AAV为基础构建的病毒载体具有以下优点:(1)宿主范围广,能感染分裂和非分裂细胞;(2)属人源非致命性病毒,免疫原性和细胞毒性较低,不引起明显的炎症和免疫反应;(3)能高效特异地整合到人类19号染色体q13.3-qter区,稳定存在,避免随机整合而可能引起的抑癌基因失活和原癌基因激活等危险;(4)外源基因能持续稳定表达,并受到周围基因的调控,病毒重组可能小;(5)性质稳定,便于储存。不足之处是:(1)外源基因容量小(<4.9kb);(2)滴度不高,制备纯化复杂;(3)需辅助病毒参与复制。

AAV载体是目前被公认为基因治疗中最安全的病毒载体,其中重组腺病毒相关病毒(rAAV)已用于肝、肺、脑、肌肉、视网膜及血液系统多种器官的遗传性疾病、心血管疾病和自身免疫性疾病的研究。

近年来的研究主要集中在:(1)扩大AAV的载体容量;(2)提高rAAV的转染效率。

1.4 单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)载体^[2]

HSV是一种双链DNA病毒,作为基因治疗载体具有以下优点:(1)容纳外源基因的长度达40~50 kb,是目前容量最大的病毒载体;(2)具嗜神经性,可在神经元中建立终生潜伏性感染,非常适用于帕金森氏病、阿尔茨海默病等神经系统疾病的基因治疗;(3)滴度高;(4)可感染分裂期和非分裂期细胞。

目前研究较多的是HSV-1载体,主要用于慢性神经系统疾病、恶性神经胶质瘤、骨骼肌细胞及干细胞的基因转移。

由于呈潜伏性感染,HSV载体非常适用于需要基因长时间表达的基因治疗,但在要求基因短暂高水平表达的基因治疗是不合适的,同时它所引起的神经毒性及潜伏性感染也不容忽视。

研究显示,复制缺陷型载体则不含HSV-1的任何编码基因,细胞毒性及免疫原性小,基本消除了病毒基因表达的可能,使宿主细胞中不存在野生型潜伏感染而安全性好。

1.5 慢病毒载体(lentivirus)^[2, 3]

慢病毒属逆转录病毒科,但它与逆转录病毒不同,能感染非分裂细胞。目前研究较多的是来源于HIV-1的慢病毒载体。

HIV载体具有能感染非分裂期细胞、容纳外源性目的基因片段大、基因持续表达、免疫反

应小等特点。大量研究已表明 HIV 载体可以较容易的感染一些用其他载体较难进行转基因的组织, 并且不会引发明显的免疫反应。

HIV-1 载体系统正在不断发展完善, 第二代载体采用了三质粒表达系统, 提高了载体的安全性; 第四代载体又称可调控性慢病毒载体, 它将可诱导性基因插入慢病毒载体, 可人为地控制转移基因的表达, 并且保留了自身失活的特性。

慢病毒载体已用于肝癌、HIV 感染、帕金森氏病、Fabry 病(遗传性溶酶体 α -半乳糖苷酶缺乏)、白血病、慢性肉芽肿病等疾病基因治疗的研究。慢病毒载体也可作为干细胞的导入载体。有研究显示, 慢病毒载体可与骨髓间质干细胞(MSC)联合用于纤维素肉瘤或其他肿瘤疾病的基因治疗。

研究者们还发现了其他一些可供选择的慢病毒载体, 如马传染性贫血病毒(EIAV), 已应用于神经元细胞、神经胶质细胞、造血细胞及肌肉细胞等的基因转移。

1.6 痘病毒(poxvirus, PV) 载体^[1]

PV 为双链 DNA 病毒, 主要用于制备疫苗。痘病毒载体具有低毒性和高容量的特点, 其与单纯疱疹病毒载体是仅有的能够同时携带多个外源基因的转运系统, 因而作为体内转基因的载体是个不错的选择, 但是在应用于人体时, 由于其免疫原性强, 限制了其在临床中的应用。近年, 国外报道开发了一种新型减毒痘病毒载体 NYVAC, 这种载体的安全性高, 目前已进入 II 期临床试验。

2 非病毒载体^[1, 4]

欧美目前已有大于 20% 的临床研究应用非病毒载体, 其中常用的主要包括: 真核细胞表达质粒载体(裸 DNA)、阳离子多聚物载体、脂质体、纳米粒、厌氧菌等。与病毒载体相比, 非病毒载体较少产生免疫反应, 更加稳定、安全, 更易大规模应用。

2.1 真核细胞表达质粒载体

真核细胞表达质粒载体主要用于基因治疗的直接体内治疗方案, 该方法是将治疗用的目的基因克隆到构建好的真核细胞表达质粒载体中去, 采用裸 DNA 肌肉注射的方法, 直接转移到体内, 在肌肉组织中表达目的蛋白质, 发挥治疗作用。

2.2 阳离子多聚物载体

阳离子多聚物(cationic polymer)载体是利用带正电的多聚物静电结合浓缩 DNA, 再通过静电作用结合细胞膜或通过携带的靶向配体与细胞膜上的受体结合, 通过内吞、逃离内体和胞质转运的方式, 使 DNA 进入细胞核, 从而表达目的基因。

阳离子多聚物具有易合成, 无免疫原性, 能与 DNA 紧密结合, 保护 DNA 免受核酸酶的降解, 便于进行靶向性及生物适用性改性等诸多优点。然而, 由于存在电荷相关毒性及较病毒载体低的转染率等缺点, 其临床应用也受到限制。近年来, 随着材料及合成技术的飞速发展, 人工合成的生物可降解阳离子多聚物主要用于制备纳米级载体。

2.3 纳米粒

纳米粒 (nanoparticles) 是一类由天然高分子物质或合成高分子材料制成的粒径为纳米级的载体, 其表面经过生物修饰或理化修饰后具有靶向作用。有研究显示, 表面存在乙肝病毒的 L 抗原的 L 纳米粒具有嗜肝细胞性, 其体内试验结果首次证明了纳米粒可用于将抗肿瘤的治疗基因导入人类肝脏肿瘤, 值得关注。而对脑肿瘤来说, 利用人脑肿瘤原发部位的血管间隙较大、通透性增强和滞留效应, 抗肿瘤药物的转运可通过直径小于 80nm 的纳米载体实现。

2.4 脂质体和脂质体复合物 (liposomes or lipoplexes)

脂质体载体为脂质双分子层组成的环形封闭囊泡, 它可通过被宿主细胞融合、内吞等方式将其所携带的核酸分子送入细胞。脂质体转染无插入突变的危险, 而且无毒、无免疫原性, 是近年发展起来的非常有前途的非病毒载体。

近年来, 国内外研究者在脂质体的制备工艺、表面修饰、靶向性等方面进行了广泛研究, 前体脂质体、长循环脂质体、阳离子脂质体等新型脂质体不断涌现, 为脂质体的临床应用开辟了广阔前景。

North 等用脂质体包裹肿瘤相关抗原 BLP25 制成肿瘤疫苗, 用于治疗肺小细胞肺癌和前列腺癌患者, 延长了患者的存活时间。Richards 等人将脂质体包被的多柔比星 (ADR) 对胃癌患者进行瘤周黏膜下注射, 与单独注射游离 ADR 比较, 其在淋巴结内药物浓度明显提高, 而且持续时间长、毒副作用小、抗癌疗效高。

2.5 活菌载体

基于实体瘤微环境缺氧的特性构建的重组厌氧菌载体, 能特异性定居于肿瘤, 通过产生细胞因子、毒素、酶类等活性物质或表达其所携带的目的基因起到治疗作用, 现已初步显示出应用潜力。目前研究较多的应用于肿瘤基因治疗的厌氧菌载体有双歧杆菌、沙门氏菌、梭状芽孢杆菌、乳酸杆菌等。

理想的基因治疗载体应具备以下特点: 安全、有效, 靶向性好、可调控、长期稳定、容量大、易选择、易转移、穿透性能好、适度表达和制备方便等。目前应用的载体尚不能达到理想标准。但是, 随着载体和转移系统的不断改进, 将会促进基因治疗的发展, 而在未来, 基因治疗可能成为一种被广泛应用于临床实践的治疗方法。

参考文献

- 1 余佳泽, 吴敬波. 肿瘤基因治疗载体的选择及使用安全性的研究进展. 西南军医, 2010, 12 (3): 511-513.
- 2 王振发, 王烈, 卫立辛. 基因治疗病毒载体的研究进展. 福州总医院学报, 2009, 16 (4): 326-328.
- 3 王怡婷, 沃恩康. 基因治疗的病毒载体系统. 浙江省医学科学院学报, 2009, (2): 43-46.
- 4 汤谷平, 陆晓. 非病毒基因载体的研究进展. 浙江大学学报 (医学版), 2009, 38 (1): 1-5.

(本文编辑: 胡苑之)

德国科学家发表肠病疫情初步总结报告

德国研究人员近日在美国《新英格兰医学杂志》上就已历时一个多月的德国大肠杆菌疫情发表了首份初步总结报告 (doi:10.1056/NEJMoa1106483.), 结论是导致本次疫情的是一种具有特殊毒性的大肠杆菌, 其来源很可能是人类。

这份报告由德国联邦公众传染病预防与监控主管机构——罗伯特·科赫研究所和德国汉堡—埃彭多夫大学的医学院研究人员联合完成。报告已不再将本次疫情致病菌称为肠出血性大肠杆菌, 而是采用了更准确的说法: 产志贺毒素 O104 : H4 型大肠杆菌, 因为本次暴发菌株表现出了典型的肠聚集性大肠杆菌和常见的产志贺毒素大肠杆菌这两类不同的大肠杆菌混合的毒力特性。

报告说, 目前科学界已猜测, 本次暴发菌株是一种典型的肠聚集性大肠杆菌通过噬菌体获得一种产志贺毒素编码基因而产生的变种。兼具肠聚集性和产志贺毒素特点的大肠杆菌虽然以前也曾被发现过, 但非常罕见。由于典型的肠聚集性大肠杆菌一般以人类为原始宿主, 因此德国研究人员推断本次暴发菌株也很可能源自人类。

报告还指出, 本次德国疫情与以往产志贺毒素大肠杆菌造成的疫情不同, 其特点为: (1) 感染病例中溶血性尿毒综合征重症病例所占比例达 25%, 远高于以往疫情; (2) 溶血性尿毒综合征病例中成人患者约占 89%, 且多数是女性。而以往产志贺毒素大肠杆菌感染者多数是儿童, 且没有明显性别差异; (3) 以往疫情致病菌大多数是血清型 O157 型大肠杆菌, 这次则是 O104 型; (4) 本次感染的潜伏期平均为 8 天, 以往则是 3 ~ 4 天。

研究人员在报告中还特别指出, 德国的疫情近期虽明显缓解, 但并未结束。据罗伯特·科赫研究所 6 月 28 日公布的最新疫情通报, 德国一个多月来肠出血性大肠杆菌感染病例累计达 3 901 例。截至 27 日, 死亡患者已达 47 人。

(来源: 新华网)

基因编辑技术开启血友病治疗新篇章

近日, 来自美国费城儿童医院的研究人员与加州“Sangamo BioSciences”生物医学公司的科学家们利用了一种称之为“基因编辑”的革命性基因治疗技术, 以“剪切”和“粘贴”基因的方式在实验鼠体内实现了血友病治疗。这一研究成果被科学家们视为数十年基因治疗研究的一个重要的里程碑。相关研究论文 (doi:10.1038/nature10177) 发表在 6 月 26 日的 *Nature* 杂志上。

血友病的发病原因是由于患者的血液中先天缺乏某种因子, 由于血友病目前尚无彻底治愈的方法, 人们将基因治疗视为根治这一人类遗传疾病的最终希望。

在新研究中,科学家们利用病毒作为载体,将“锌指核酸酶”物质送入到患有乙型血友病的活体实验鼠的肝脏细胞中,利用它精确地剪除了细胞DNA中基因序列上发生变异的部分。随后,再用病毒作为载体,将一段正确的基因序列送入细胞中,细胞在修复DNA链条的同时也就“粘贴”好了正确的基因序列。

研究结果显示,转基因实验鼠的血液可在44秒内快速自行凝结,体内相应的凝血物质可恢复到正常量的3%~7%。经历8个月的持续观察证实,这一治疗未对实验鼠的生长、体重及肝功能造成任何毒性效应。

此前,研究人员只是对试管中的细胞“剪贴”过基因,这是首次成功在活体动物体内进行类似操作。这一研究的负责人费城儿童医院血液病学家及基因治疗专家Katherine A. High表示,此次成果从原则上证明了基因“剪贴”疗法的有效性,为将来开发出多种遗传疾病安全高效的治疗手段提供了一个有潜力的新策略。

(信息来源:生物通网站)

Science 两项研究解析睡眠的奥秘

在6月24日出版的*Science*杂志中,美国的两个研究小组在新研究中解析了睡眠对于果蝇神经系统的影响([doi:10.1126/science.1202839](https://doi.org/10.1126/science.1202839); [doi:10.1126/science.1202249](https://doi.org/10.1126/science.1202249))。研究表明,为了形成记忆果蝇需要充足睡眠。

尽管大多数动物都会睡觉,但睡眠是少数几种其目的仍然是谜的行为之一。“突触稳态假说”提出,睡眠之所以重要是因为它能让神经元放松其在白天形成的连接。在白天,清醒的脑子会学习,并对千变万化的环境进行适应。这种学习过程会加强神经元与神经元之间的联系,但是这种加强不能一直进行下去,因为它需要消耗能量、占有空间及其他的脑部资源。这两项在果蝇中开展的研究结果充分支持了这一假说。

美国威斯康星大学麦迪逊分校的Daniel Bushey及其同事对3组脑神经元进行了观察,发现在所有情况下,果蝇在清醒几小时之后,其突触的尺寸或数目会增加,但如果允许果蝇睡眠的话,其尺寸或数目就会将少。研究人员使果蝇在一个大型、光亮的“飞行商城”中获得更丰富的醒态经验,因为果蝇可在其中进行探索并互动,研究人员发现这种经验会导致更多的突触生长并需要更多的睡眠。此外,文章的作者还证实,Fmr1基因(是认知能力发育所必需的基因,Fmr1基因突变会引起脆性X染色体综合征)在突触放松即睡眠过程中扮演着一种重要的角色。

在另外一项研究中,美国圣路易斯华盛顿大学的Jeffrey M. Donlea及同事证实,只要通过激活果蝇脑部的一个叫做背侧扇形体的部分及增加周围温度,他们就能够让果蝇睡眠。研究人员还让雄性果蝇经历了一种试验,这种试验会让它们在其他果蝇在场的时候压制其交配仪式。通常,这种效应是暂时的。然而研究人员发现在交配限制后入睡4小时的果蝇对这一效应持续了至少2天的长时性记忆(LTM),而缺乏睡眠的果蝇则无法形成长时性记忆。文章的作者表示,

他们的结果支持了睡眠是让突触在清醒后重新正常化的必需条件的假说。

(信息来源: 生物通网站)

生物标志物与疾病关联被夸大

来自哈佛大学医学院和艾奥尼纳大学医学院的两名教授开展了 meta 分析, 发现 80% 以上的高引用率生物标志物研究过度报告了生物标志物与疾病的关联, 该项成果发表在 6 月 1 日的 *JAMA* 杂志上 (doi: 10.1001/jama.2011.713)。

近年来, 多个生物标志物被高引用率研究所提出, 作为判定疾病风险、预后或对治疗反应的决定因素, 但最终只有很少转化成临床实践。因此, 斯坦福大学医学院斯坦福预防研究中心的 John Ioannidis 和艾奥尼纳大学医学院的 Orestis Panagiotou 教授联合开展了这项研究。

他们搜索了 ISI Web of Science (ISI 科学网) 和 MEDLINE, 收集了 2010 年 12 月以前引用率超过 400 且在高引用率生物医学杂志上发表的文章。通过对 35 个高引用率的生物标志物关联研究的评估, 他们发现 86% (30 个) 的研究过高估计了某一生物标志物的影响。

Ioannidis 和 Panagiotou 认为, 临床医生应当更加注意这些生物标志物关联研究, 之后才能将基于这些高引用率研究的新程序融入他们的实践中。这些高引用率但夸大的生物标志物关联可能误导医生在诊断过程中去使用, 但是这种应用却不能改善患者的诊治结果。

例如, 在 2006 年, 前杜克大学癌症研究人员 Anil Potti 及同事在《新英格兰医学杂志》上发表了一篇文章, 他们根据基因表达谱构建了一个计算机模型, 该模型能预测肿瘤对化疗的敏感性。后来, Potti 开展了两项以此研究为基础的临床试验。然而, 其他研究人员无法重复出这些结果。因此, 到 2010 年底临床试验被暂停, 而到 2011 年这篇文章也被撤回。

杜克转化医学研究所的主任 Robert Califf 认为, 这样的例子不仅仅存在于生物标志物的领域, 他认为人们倾向于报告极端的结果, 有时候会发表假阳性的数据。

为了降低假阳性率, Califf 认为研究人员在数据来源上应当有更高的透明度。研究的相关文件应当放在网上, 包括所有原始数据, 生成最终分析的步骤, 以及所使用软件的代码。有了这些信息, 研究人员可独立做出对结论的判定。

(信息来源: 生物通网站)

美成功造出人工小肠 有望解决严重肠道疾病问题

据美国物理学家组织网 7 月 5 日报道, 最近美国洛杉矶儿童医院萨万研究所的科学家, 通过复制天然小肠的组织结构, 成功地给一只小鼠造出了组织工程小肠。该技术是再生医学领域的重要突破, 将来有望用于解决人类严重的肠道疾病问题。研究论文发表在 7 月出版的美国生

物医学杂志 *Tissue Engineering Part A* 上 (doi:10.1089/ten.tea.2010.0564.)。

领导该研究的是萨万研究所发展生物学与再生医学项目成员、医务部的特蕾西·格里斯切, 她的病人主要是新生儿。新生儿尤其是早产婴儿患坏死性小肠结肠炎 (NEC) 的风险很高, 并有生命危险, 早期治疗是阻止细菌扩散的关键。通常的办法是手术切除小肠, 这样婴儿只能靠静脉输液获取营养, 会大大增加肝脏损伤的风险; 而采用器官移植的方法, 只有 50% 的移植小肠婴儿能活到 5 岁。

研究人员从小鼠的小肠采集了组织样本, 其中包含了构成小肠的各种细胞层, 如肌肉细胞、上皮细胞等, 然后将样本移植到置于小鼠腹腔内的“支架”(一种生物降解聚合材料)上。新长出来的工程小肠拥有天然小肠的所有细胞类型, 其所有主体成分都来自于这些最初植入的细胞。论文主要作者弗雷德里克·莎拉指出, 下一步的组织生长实验会让研究向临床实验更近一步。

洛杉矶儿童医院医务部副部长亨利·福特表示, 组织工程小肠中含有的细胞类型包括了保持小肠生物机能所必需的所有重要细胞类型, 尽管该研究还在初期阶段, 但方向是正确的。

(信息来源: 科技日报)

拟人小鼠用于药物开发

在动物模型中进行实验药物的临床前测试, 在一定程度上依赖于科研人员对药物在人体内安全有效代谢情况的预测能力。但是小鼠和人类的药物代谢的差异常常让这类在临床实验中例行进行的评估变得具有挑战性。

近日, 由麻省理工学院的生物医学工程师 Sangeeta Bhatia 领导的一个科研小组利用组织工程技术开发出了具有人工肝脏的“拟人”小鼠模型, 这一研究成果在线发表在 7 月 11 日的《美国科学院院刊》上 (doi: 10.1073/pnas.1101791108)。这一小鼠模型或可在将来用于优化人类药物的开发。

这些人工肝脏是科研人员在实验室中用人肝细胞制造的。研究人员将人体肝细胞、人体肝脏内皮细胞与小鼠成纤维细胞放在一起生长, 并给予它们促使细胞合成和维持功能所需的化学信号分子, 随后研究人员把这些细胞封装到一个聚合物骨架中, 将这种“肝脏”移植到了小鼠的皮下或体腔。

作者们报告说, 当这些肝脏有效移植过去后, 数周时间内这些小鼠就展现出了人类肝脏的功能, 包括人类蛋白质的合成及人类药物代谢。此外, 研究人员还用这种人工肝脏制造出了功能性人类药物代谢酶, 帮助监测人类代谢物的代谢谱, 并且帮助了对药物之间的毒性相互作用的建模。

“科学家们过去曾成功构建具有大量人类肝脏细胞的小鼠模型。他们将人类细胞注射入小鼠体内从而形成了包含人和小鼠两种种属肝细胞的嵌合肝, 然而这一过程通常需要经历数月的时间。利用新技术, 我们仅在不到 2 周的时间内就制造出了人工肝脏,” Alice Chen 说。

新型人工肝脏具有的另一个优势在于它不会受到小鼠免疫系统的攻击。“我们可以通过调整聚合物孔径的方法确保小鼠免疫细胞无法轻易地接近人工肝中的人类细胞,” Alice Chen 说:“这使得人工肝脏能够广泛地适用于任何的小鼠品系,并可在数周内对其进行功能检测,解决了嵌合肝仅局限地适用于免疫缺陷性小鼠的问题。”

最后,研究人员表示他们希望能将这项新技术广泛运用到安全、廉价的药物开发中去,从而帮助在人类临床试验前分析出药物可能存在的毒性作用。

(信息来源:生物通网站)

新成像技术能高清显示冠状动脉详情

据美国物理学家组织网7月10日报道,马萨诸塞州总医院韦尔曼光学医疗中心研究人员开发出了一种分辨率精确达到1微米的血管内成像技术——微光学相干X射线断层摄影术(MicroOCT),能在细胞和亚细胞的尺度显示冠状动脉疾病的详细情况,显示单个动脉细胞和炎症细胞,还能识别出冠状动脉样本内部的敏感斑块,比普通X射线断层摄影术(OCT)清晰10倍。研究近日发表在*Nature Medicine*杂志网站上([doi:10.1038/nm.2409](https://doi.org/10.1038/nm.2409))。

OCT是通过反射近红外光,生成血管内部图像的导管技术。该技术已经用于探查可能导致动脉破裂的斑块,但标准的OCT图像清晰度只能看到大于10微米的结构。MicroOCT使用了新型透镜和先进的成像组件,能看清1微米的结构,在观察传统病理学的组织切片时,能更快、更完整地显示出样本的三维空间细节。

研究人员介绍,利用MicroOCT能显示的图像信息包括:冠状动脉内表面细胞、形成冠状动脉斑的炎症细胞、产生胶原蛋白引起炎症的平滑肌细胞、形成凝血块的纤维蛋白和血小板。其还能拍摄置于冠状动脉内部的支架,清晰分辨出裸金属支架和覆盖其上的药物缓释聚合材料,看到聚合涂层上面的缝隙。

该研究的领导人指出,“更高的性能有助于人们深入到显微尺度观察疾病特征,加深对冠状动脉疾病的理解、诊断和治疗监控。”他还指出,在人体上应用MicroOCT可能还需要3年到5年。它的分辨率提高了10倍,能直接观察病人冠状动脉内部的细胞并能跟踪监测,有助于对目前的许多冠状动脉疾病理论进行验证,发现可能导致冠状动脉破裂或堵塞的险情,植入支架设备后还可监控康复过程,减少昂贵且有副作用的抗凝血药物用量。

(信息来源:科技日报)

(医学新闻编辑:杨晓娟)

市卫生局科教处参与协助局属单位共谋学科人才“十二五”规划

张勘 许铁峰 上海市卫生局科教处

“十二五”时期,将是上海医药卫生体制改革不断深化、并取得突破的关键时期。2010年是“十一五”收官之年,也是谋划“十二五”的关键之年,为此,市卫生局科教处主动深入基层,与各局属单位共同在总结“十一五”学科人才建设的基础上,理清思路,分析形势,做好“十二五”的科学规划。

1 协助指导局属单位做好“十一五”学科人才建设工作

1.1 落实局属单位学科人才建设联络员制度

局属各单位承担着重要的条线管理和职能,对于上海医疗卫生事业整体发展和良性运行至关重要。为了更好地了解局属单位的学科人才建设需求,提供有针对性的指导和服务,科教处对处里的同志作了分工,结合岗位职责分工,指定每个同志具体联系1~3家局属单位。处里的各位联络员除分管的工作和与相联系的单位及时沟通外,还需要掌握各单位的学科人才建设总体情况和发展需求,为科教处参与各单位的“十二五”规划制定奠定了基础。

1.2 指导各单位加强学科人才建设,提升业务水平和能级

科教处始终坚持软硬件建设同步、学科人才建设为提高能力服务的理念。例如指导市医学科学技术情报研究所结合卫生科研项目管理、医用特殊物品进出口管理等工作,进一步总结和提炼,不断创新工作方法,提高服务能力,将成熟的办法形成制度,使得管理效率进一步提升。指导市卫生监督所创办了《上海卫生监督》杂志,通过杂志的平台,在卫监系统形成了较好的重视学科建设和人才培养、紧密结合日常工作开展研究的氛围。指导和支持临床检验中心在全市开展医学实验室标准化认证工作,借用国家标准认证认可委的外力,为本市培养了一批医学实验室标准化认证外审员,有11家医院的医学实验室通过了国家标准化认证。

1.3 结合公共卫生三年行动计划,大力推进公共卫生机构的学科人才建设

在本市第二轮公共卫生三年行动计划中,首次纳入了学科人才建设项目。经组织专家充分调研、讨论,确定传染病学科等11个学科作为重点建设学科,启动了公共卫生学科带头人和优秀青年医学人才的培养项目。通过建设,使本市公共卫生学科的实力明显增强,人才队伍初具规模。在公共卫生学科人才项目建设过程中,局属单位中承担公共卫生具体职能的部门,如市疾病预防控制中心(CDC)、市卫生监督所、市健康教育所均作为牵头单位承担了重点学科建设的任务。科教处对上述重点学科给予格外关注,协同建设单位一起加强重点学科的过程管理,使学科建设有序推进,一些研究成果已转化为政策、制度和预案,提升了相应领域的管理水平。

1.4 积极引导有条件的单位申报国家和省市的重大项目

对于国家传染病防治重大专项、科技支撑计划、公益性行业基金以及市级层面的重大科研项目,有针对性地组织局属单位申报,使肿瘤研究所、市疾控中心在承接省市级以上重大项目上有了明显增长,进一步奠定了局属单位在某些研究领域的优势地位。同时搭建平台,让局属单位课题负责人有机会与全市卫生系统其他项目负责人协作交流。积极组织局属单位参与全市大型科研仪器设备共享平台,既为局属单位在大型仪器使用上开辟了绿色通道,也为全市的科研创新做出了贡献。

2 主动协同局属单位科学做好“十二五”发展规划

“十二五”期间,上海国际化程度持续提高,医疗服务需求呈现多层次、多元化的特征。同时,上海将在建设“亚洲医学中心城市之一”的目标上迈出实质性步伐,这些都将对医疗卫生体系提出新的要求,也使局属单位的学科人才建设工作面临新的机遇和挑战。在与局属单位共同分析发展需求、发展基础,并进行国内外对比研究后,进一步明确了“十二五”发展方向和目标。

2.1 广泛调研,为做好科学规划奠定基础

2010年3月起科教处征集全市卫生系统对上海卫生科教工作九个方面的意见和建议,内容涉及:本市卫生科技和教育发展规划和医学学科建设人才培养相关政策、措施和办法,课题项目、知识产权和毕业后医学教育、实验室及其生物安全监督管理等。以包括局属单位在内的基层单位需要和需求为导向,并经专家多次论证,制定了《上海卫生系统学科人才建设“十二五”发展规划》,集中体现了全行业科教发展的需求。

医学科研与学科建设的主要任务是建设上海医学科学研究院、预防医学研究院、中医药研究院、卫生发展研究中心等一批高层次的医学研究机构,提高上海医学的自主创新能力;实施新一轮医学重点学科建设计划,启动“重中之重临床医学中心”和“重中之重临床学科”建设计划。以转化医学为导向,探索建设若干个市级临床研究基地和转化医学中心,建设10所左右管理科学、服务优质、学科领先的现代化研究型医院;支持市级临床专科技能培训平台建设,巩固和发挥市级医院在提升本市医学科技水平方面的引领和带动作用,整体提升市级医院的核心竞争力;依托本市医学重点学科,建设科研创新、教育培训、交流合作、知识产权服务等平台;结合新虹桥国际医学中心建设,建设上海医学科技信息大楼,形成集医学图书情报、科技成果转化、医学知识服务、国际合作交流等功能的综合服务平台。

加强医学人才培养和高层次人才队伍建设方面的主要任务是:启动新一轮医学领军人才、优秀学科带头人培养计划;加强中青年人才队伍的建设,启动新一轮优秀青年医学人才培养计划;积极引进海外高层次卫生人才,为海外人员创造较好的生活、工作条件。建立和完善住院医师、专科医师规范化培训制度,形成符合医学教育规律和临床医师成长规律的医学教育体系;以卫生服务需求为导向,调整优化医学院校专业和课程设置,加强医学职业技术教育,扩大紧缺专业招生规模;加强公共卫生、全科医学、中医学、康复、护理、药学、院前急救、卫生管理、医学信息、心理咨询等薄弱领域的人才培养,加强乡村医生队伍建设。

局属单位大多承担着较多的公共卫生职能,为此,通过第三轮公共卫生三年行动计划的

项目调研,对公共卫生的学科人才建设的目标和任务进行了专项规划,通过公共财政投入的方式,重点建设11个公共卫生重点学科,培养30名学科带头人和选派20名优秀青年赴海外进修及建立基层公共卫生人员培训项目(基本药物知识培训和临床药师培养项目、社区护理公共卫生服务与监测知识培训、社区护理公共卫生服务与监测培训和乡村医生“百千万”培训项目),形成学科建设和人才培养的长效机制。

在“十二五”期间争取建成3个国家级重点学科;形成公共卫生本科教育、研究生教育、专业学位教育、在职培训、国内外联合办学等多层次、多规格人才培养机制;围绕重大疾病的预防与控制,承担国家重大基础研究项目和国家科技攻关项目;探索公共卫生学科群或学科平台建设的经验。

2.2 分类指导,协同局属单位谋划好“十二五”规划

科教处在“十二五”规划期间,不仅广泛听取和收集基层医疗机构、科研院所对于卫生行政部门关于“十二五”科教规划的意见和建议,还积极指导基层单位根据卫生政策和医疗服务的需要和需求制定有目标、有措施、有可行性内容的详细规划,与市级规划共同构建立体化发展网络。

根据各局属单位承担的任务不同,从学科人才建设的角度对局属单位做了分类。一类是科研任务较重的单位,如肿瘤研究所,学科人才建设的目标应体现先进性,结合国内研究热点和发展趋势,找准突破点,通过规划的实施,形成国内领先的稳定的研究方向及相应的高层次人才队伍;第二类是行业管理服务任务较重的单位,如CDC、卫监所、华东疗养院、临检中心、健教所,学科人才建设的目标应体现实用性,紧密结合自身工作职责开展研究,将研究成果转化为工作能力,重点培养一批既有实战经验、又有理论水平和创新能力的专业技术人才队伍;第三类是发展面临转型和具有较大调整空间的单位,如医情所、健康职院、国际医学交流中心,学科人才建设的目标应是为总体目标的顺利实现做好技术储备和人才储备,如医情所的亚洲一流卫生智库目标、健康职院十年后医学技术人才本科院校目标、国际医学交流中心的亚洲有影响力的国际医学交流平台的平台目标,均需要学科人才的大力支持。

在规划初稿的讨论完善阶段,在局法规处的统一部署下,科教处听取了上海市肿瘤研究所、上海市预防医学研究院、上海健康职业技术学院(上海市卫生学校)、上海市医学科学技术情报研究所的“十二五”规划的情况汇报,并提出相应的反馈意见。通过克“瓶颈”、补“短板”等方法,加强对基层单位学科人才建设的合理规划,使基层单位进一步提高对科技教育支撑和引领作用的认识,在具体目标的先进、可及,具体任务的科学、可行方面做了进一步完善。

(本文编辑:杨晓娟)



上海市卫生局局属单位学科人才“十二五”规划暨 科教工作研讨会召开

2011年6月2日下午,上海市卫生局科研与教育处组织召开了局属单位学科人才“十二五”规划暨科教工作研讨会。

会上,市卫生局科教处张勘处长、许铁峰副处长和吴宏博士分别作了《创新驱动、引领支撑、服务基层、科学发展——积极参与协助局属单位共谋学科人才“十二五”规划》、《上海市住院医师规范化培训的实践与探索》和《上海市医学科学研究院建设管理方案探讨》会议发言。吴宏博士在报告中重点介绍了就上海医改新政中建设的三个研究院之一的上海市医学科学研究院的构建和运行方案。许铁峰副处长在报告中就上海市医改重点任务“住院医师规范化培训”工作进行了介绍。张勘处长在报告中就积极参与协助局属单位共谋学科人才“十二五”规划做了重点汇报。

随后,上海市CDC卢伟副主任分析了上海市CDC“十二五”期间面临的挑战和机遇,对建设上海市预防医学研究院的目标、形态、动力、路径等几个方面进行了介绍。特邀嘉宾国际和平妇幼保健院万小平副院长分析了国妇婴的医院特点及发展中存在的问题,希望今后将在学科发展、人才培养中更加注重与全市卫生系统紧密联系与互动,谋求更好发展。华东疗养院封蔚副院长分析了华东疗养院在学科人才建设中的薄弱环节,尤其是医师招录中的现实困难,表示今后在健康管理方面将结合单位特点,借助系统内外力量更好参与学科建设。上海市健康教育所顾沈兵书记分析了做好健康教育工作的重要性及现实挑战,“十二五”期间将探索以胡锦涛健康工作室为基础,吸引优秀健康教育人才;与大学医学院沟通,加强健康教育高端人才培养;同时完善内部机制,提高健康教育服务水平。上海市国际医学交流中心万兴旺主任介绍了上海市国际医学交流中心的定位和职责,希冀搭建一个信息共享的交流平台,尤其要加强医学相关学科的交流互动;加强国内外科教交流学习,发挥高端人才引进的服务作用等。

局人事处刘雄鹰副处长就在新医改背景下如何做好卫生人才发展工作做了交流发言。从国家人才建设的宏观层面分析了事业单位改革发展的政策,对卫生部“十二五”卫生人才工作会议精神进行了解读;从微观层面,介绍了上海市医改配套相关的人才规划、岗位设置、绩效工资等三个文件的制定。简介下一步卫生人才工作要点,希望继续加强与科教部门的协同与合作,共同做好上海卫生“十二五”学科人才建设工作。

会议加强了各局属单位间学科人才工作交流互动,同时为系统内各单位的合作交流提供了有益平台,提高了基层单位对科技教育支撑和引领卫生事业发展的认识,进一步明确了学科人才建设规划的目标和任务,达到了“盘点家底,找到差距,正确定位,科学规划”的预期效应。

(市卫生局科教处供稿)

2011年云南省卫生厅科教管理干部上海培训班培训结束

受云南省卫生厅科教处和上海市卫生局科教处委托,上海继续工程教育协会卫生继续教育分会于5月22日~28日承办了“云南省2011年卫生科教管理干部培训班”。培训目的旨在共同提升卫生系统科教管理干部的管理、学科建设及人才培养的能力,进一步促进两地的合作与交流。本期培训班55名学员系来自云南省各州、市、县48个单位的卫生行政部门科教管理的干部、医疗卫生机构主管科教工作的领导及科教部门的负责人。

培训班围绕“转化医学的实践探索与未来挑战”、“医院学科建设、学科带头人选拔与培养”、“上海百年老院的核心价值——质量、科研、人才”、“医院设立科研绩效评估体系的实践”、“科研管理干部有序培养的重要性与必要性”、“科技论文撰写”、“住院医师规范化培训”举行专题讲座、讨论交流、案例分析和学习考察等。来自上海市卫生局科教处、复旦大学附属中山医院、上海交大医学院第九人民医院、上海市第一人民医院、上海市第十人民医院及上海市肿瘤研究所的专家教授,以自己在第一线丰富的临床和实践管理经验为学员传授知识。学员对专家教授的评价为:用心、尽心、不保守;前沿、新颖、指导性强;生动、贴切、有吸引力;深入浅出易理解。培训期间,还组织学员实地参观考察杨浦区中心医院(三级乙等综合性医院)。部分学员还到本市对口支援的医院学习交流。

云南省卫生厅杨鸿生副厅长曾专程看望培训班同志,并对上海市卫生局给予的帮助深表谢意。

最后学习班进行了授课老师点评,市卫生局科教处张勘处长被学员们评为最受欢迎老师。

(上海继续工程教育协会卫生继续教育分会)

“科研管理与转化医学学术研讨会”将于上海举行

“科研管理与转化医学学术研讨会”定于2011年11月11日~12日在上海召开。本次研讨会由中华医学会科研管理学分会主办,上海市医学会科研管理学分会承办,会议将邀请国内著名专家进行专题报告,介绍目前国际转化医学研究最新进展,分享转化医学研究成功案例,与会人员共同交流讨论我国推动转化医学的可行路径。

会前还将举办为期2天的“医学科研管理进展研讨”学习班,内容涉及转化医学的概念及国内外现状、如何组织临床研究、重点学科建设的要素、国家重大科研项目的组织与实施、国家重点实验室的建设、国家科技奖的组织 and 评审、上海市三级医院科研状况介绍等。

(市卫生局科教处供稿)

上海市医学会科研管理专业委员会创办

《转化医学与科研管理》杂志

为了更好地促进转化医学的发展,搭建医学科研管理专业学术交流平台,上海市医学会科研管理专业委员会于2011年3月创办了《转化医学与科研管理》杂志。该杂志分别由上海市卫生局徐建光局长、黄红副书记担任名誉主编、主编,上海市卫生局科教处处长、医学会科研管理专业委员会主任委员张勘任常务副主编。为了进一步提高学术期刊办刊质量,经友好协商,《转化医学与科研管理》杂志由第二军医大学承办。

(市卫生局科教处供稿)

上海市医学会科研管理专委会区县学组成立大会召开

6月20日下午,在浦东卫生发展研究院举行了上海市医学会科研管理专委会区县学组成立大会暨学术论坛。上海市医学会科研管理专委会委员、区县学组组长、各区县卫生局和中心医院分管领导、科教及人事部门负责人等共计150余人参加了会议。

会议由区县学组周康组长主持。会上,上海市医学会组织管理部田红部长宣读了上海市医学会成立科研管理专委会区县学组的批复和成员名单,科管专委会张勘主任委员等为区县学组成员颁发了上海市医学会科研管理专委会区县学组证书。

成立郊区学组的宗旨是团结和组织上海医学科研管理专业人员,结合各区县特点开展学术活动,提高上海市医学科研管理学术水平。区县学组由各区县卫生行政部门及区县中心医院的科研管理骨干组成,在上海医学会科管专委会领导下开展工作。

大会还邀请张勘主任委员和复旦大学公共政策与管理学院梁鸿副院长分别做了学术报告。张勘主任以“科教引领和支撑基层卫生事业发展的分析思考”为题,围绕郊区“5+3+1”医院建设的工作开展,探讨科技教育对区县卫生事业的支撑与引领作用。梁鸿教授以“上海新医改”为题,深入解析了新医改核心理念、目标和策略。

上海市医学会科研管理专委会区县学组成员名单:

组 长:周康

副组长:金其林、赵丹丹、王杰宁

组 员:金贵元、章劲夫、张建敏、陆 璇、祝友元、朱 福、李国华、徐文东、

彭 文、徐 萍、宗文红

秘 书:吴 宏

(市卫生局科教处供稿)

“医学科研设计及论文撰写”系列培训班第一期成功举办

7月27日~28日,由上海国际医学交流中心主办的“医学科研设计及论文撰写”系列培训班第一期举办。

复旦大学公共卫生学院兼职教授、上海市卫生局科研与教育处处长张勘和美国德州理工大学生命科学中心药学系主任、美国科学促进会院士张瑞稳教授应邀出席此次培训并作为主讲嘉宾授课。来自全市各级医院、局属单位的130多名学员参加了本期培训。

张勘教授授课的题目为《如何在生命科学与医学杂志发表高质量的论文》。作为国内十多家杂志的编委或主编,张勘教授首先向各位学员介绍了医学科研工作的类型、特点、管理系统架构以及科研基金资助体系,然后根据自身多年的论文撰写经验,并结合国内SCI论文发表所存在的一些问题,深入浅出地和学员们探讨了SCI论文该如何选题、如何投稿、如何提高发表成功率及所需要注意的地方。张瑞稳教授授课的题目是《发表英文医学论文技巧》。张瑞稳教授曾发表过百余篇SCI论文,所写论文被摘引5000余次。凭借其多年国外的研究工作经验以及担任多家国际科技期刊主编的身份,他以问答互动的形式开始,先向学员们介绍了Title、Abstract和Results是医学论文最重要的内容,强调了研究开始前的设计、假设是成就一篇优秀论文的关键,他建议甚至在开始设计医学科研工作时就应该明确自己准备投递何种杂志论文的目标。接着,他以幽默的语言、翔实的案例为大家简略讲解了在撰写医学科研论文时应遵守的步骤、确定投稿的杂志、准备投稿材料的目录以及在撰写Tables and Figures、Results、Methods、Introduction、Discussion、Abstract、Title、References等各部分内容时应注意的事项等。张瑞稳教授通过自己的科研工作经历和与国内很多专业人士打交道的经历,向大家说明即使英文水平不高也一样能借助各种方式发表优秀医学科研论文,帮助大家树立了发表高水平英文论文的愿景和信心。

参加本期培训的学员反响热烈,积极参与到课堂互动问答,并在茶歇及午餐时间与授课老师作深入探讨,培训结束后,学员们还争相向授课老师索要联系方式,希望进一步请教。学员们对本期培训活动给予了积极评价,并提出了希望上海国际医学交流中心将相关培训课程延长和系统化的建议。

医学科研设计与论文撰写是伴随着医务工作者职业生涯发展全程的重要内容。只有系统地了解医学科学研究工作的意义、明确研究工作的目标、科学合理地设计科研工作架构、了解高水平医学杂志编辑的想法、以及遵守医学科研论文各部分内容撰写时的注意事项,才有可能完成一项很有价值的医学科研工作,并将该研究工作发表在高水平的杂志上,让国内外的同行了解、引用。上海国际医学交流中心长期关注上海医学科研工作进展和人才培养,今后将发挥广泛联系国内外高层次专家和高水平医学杂志主编的优势,调研各医药卫生类科研院所、各区县卫生局以及各大医疗机构在这方面的需求,继续在上海市卫生局科研与教育处的指导下,举

办“医学科研设计及论文撰写”系列培训班。为配合以上人才培养工作，帮助上海青年医学工作者努力争取各种科研基金支持，上海国际医学交流中心还将选择适当时机举办各种医学科研基金申请书撰写培训，为上海广大医学工作者做好服务。



(上海国际医学交流中心供稿)

(动态编辑：杨晓娟)



(市卫生局科教处提供照片)